

УДК 616.24-006.6-033

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-69-76>

Особенности пролиферативной активности немелкоклеточного рака легкого при распространении опухоли по воздушным пространствам

Завьялова М.В.^{1,2}, Дурова А.А.², Завьялов А.В.², Миллер С.В.¹, Крахмаль Н.В.^{1,2},
Письменный Д.С.^{1,2}, Телегина Н.С.², Вторушин С.В.^{1,2}, Перельмутер В.М.¹

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

² Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить пролиферативную активность немелкоклеточного рака легкого при распространении опухоли по воздушным пространствам.

Материалы и методы. В исследование включены 88 пациентов с немелкоклеточным раком легкого стадии IA–IIIA. Оценивался операционный материал. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование выполнялись по стандартной методике. Применялись антитела к Ki67 (клон SP6, Cell Marque). В оцифрованных препаратах с применением автоматизированной системы Pannogamic MIDI с программным обеспечением Slide Viver V2.8. и многомодульной платформы Quant Center (3D HISTECH, Венгрия) подсчитывалась доля клеток (%) с позитивной ядерной экспрессией Ki67 в опухоли в целом и в зоне распространения по воздушным пространствам. Статистическая обработка проводилась с применением пакета программ Statistica 10.0. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Экспрессия Ki67 (%) в ткани первичного опухолевого узла была выше в случаях с наличием распространения опухоли по воздушным пространствам, в том числе и при стадии IA аденокарциномы легкого. Экспрессия Ki67 (%) в зоне распространения опухоли по воздушным пространствам была выше в сравнении с экспрессией в опухоли в целом. Более высокая пролиферативная активность в зоне распространения опухоли по воздушным пространствам наблюдалась в случаях с обширным распространением в сравнении со случаями с ограниченным вариантом распространения по воздушным пространствам.

Заключение. Полученные результаты дополняют сведения о механизмах распространения опухоли по воздушным пространствам как формы инвазивного роста и одного из вариантов опухолевой прогрессии, характерного для рака легкого.

Ключевые слова: рак легкого, распространение по воздушным пространствам, пролиферативная активность, Ki67

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Все лица подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ (протокол № 8455/1 от 28.06.2020).

Для цитирования: Завьялова М.В., Дурова А.А., Завьялов А.В., Миллер С.В., Крахмаль Н.В., Письменный Д.С., Телегина Н.С., Вторушин С.В., Перельмутер В.М. Особенности пролиферативной активности немелкоклеточного рака легкого при распространении опухоли по воздушным пространствам. *Бюллетень сибирской медицины*. 2026;26(1):69–76. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-69-76>.

✉ Письменный Дмитрий Сергеевич, pismenniy.dmitry@yandex.ru

Peculiarities of proliferative activity of non-small cell lung cancer in case of tumor spread through air spaces

Zavyalova M.V.^{1,2}, Durova A.A.², Zavyalov A.V.², Miller S.V.¹, Krakhmal N.V.^{1,2}, Pismenny D.S.^{1,2}, Telegina N.S.², Vtorushin S.V.^{1,2}, Perelmuter V.M.¹

¹ Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
5 Kooperativny Lane, 634009 Tomsk, Russian Federation

² Siberian State Medical University
2 Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the proliferative activity of non-small cell lung cancer with tumor spread through air spaces.

Materials and methods. The study included 88 patients with stage IA-IIIa non-small cell lung cancer. The operative material was evaluated. Histologic and immunohistochemical examination was performed according to the standard technique. Antibodies to Ki67 (clone SP6, Cell Marque) were used. On digitized preparations using automated system Panoramic MIDI with software Slide Viver V2.8. and multi-module platform Quant Center (3D HISTECH, Hungary) we counted the percentage of cells with positive nuclear expression of Ki67 in the tumor as a whole and in the area of spreading. Statistical processing was performed using the STATISTICA 10.0 software package. Differences at $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results. The percentage of Ki67 expression in the tissue of the primary tumor node was higher in cases with the presence of tumor spread through air spaces, including stage IA lung adenocarcinoma. The percentage of Ki67 expression in the area of air space spread of the tumor was higher compared to the percentage of expression in the tumor as a whole. Higher proliferative activity in the zone of tumor air space spread was observed in cases with extensive spread compared to cases with a limited variant of air space spread.

Conclusion. The results obtained complement the existing data on the mechanisms of tumor spread through air spaces as a form of invasive growth and one of the variants of tumor progression characteristic of lung cancer.

Keywords: lung cancer, spread through air spaces, proliferative activity, Ki67

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors declare no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. All individuals signed informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee of Siberian State Medical University (Minutes No. 8455/1 dated June 28, 2020).

For citation: Zavyalova M.V., Durova A.A., Zavyalov A.V., Miller S.V., Krakhmal N.V., Pismenny D.S., Telegina N.S., Vtorushin S.V., Perelmuter V.M. Peculiarities of proliferative activity of non-small cell lung cancer in case of tumor spread through air spaces. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;26(1):69–76. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-69-76>.

ВВЕДЕНИЕ

Под распространением опухоли по воздушным пространствам (spread through air spaces, STAS) подразумевают наличие опухолевых клеток в просветах альвеол за пределами края первичного опухолевого узла. Длительное время такую морфологическую картину связывали с артефактом, обусловленным механическим распространением опухолевых клеток во время оперативного вмешательства или во время вырезки операционного материала [1].

В настоящее время STAS рассматривается как критерий инвазии, ассоциированный с высоким ри-

ском рецидивов у больных с немелкоклеточным раком легкого на ранней стадии после резекции легкого [2, 3]. Однако большинство исследований посвящено изучению аденокарциномы легкого. Наличие STAS у больных с аденокарциномой легкого было ассоциировано с сокращением сроков общей и безрецидивной выживаемости после сегментарной резекции [4].

С учетом того, что STAS оказалось стойко ассоциированным с высоким риском рецидивирования после сегментарной резекции у больных с начальными стадиями рака легких, возникла потребность в изучении биологической характеристики этого

явления. Имеются сведения о связи STAS с гистологическим подтипом аденокарциномы, размером, степенью дифференцировки первичной опухоли, с некоторыми мутациями ALK и PD-L1, статусом первичной опухоли [5, 6].

А. Hashinokuchi и соавт. классифицировали STAS на ограниченное (с максимальным расстоянием распространения менее или равным 1000 мкм) и расширенное (с максимальным расстоянием распространения более 1000 мкм). При расширенном STAS чаще обнаруживалась более продвинутая стадия заболевания, сосудистая инвазия, более короткий срок общей и безрецидивной выживаемости [7].

Имеются данные о связи STAS с пролиферативной активностью немелкоклеточного рака легких. В то же время связь этого признака с прогнозом также неоднозначна. По данным ряда авторов, у пациентов с аденокарциномой легких с плохим исходом ассоциируется высокая экспрессия Ki67 (%), а у больных с плоскоклеточным раком – низкая экспрессия Ki67. Низкая пролиферативная активность при плоскоклеточном раке легкого связана с эпителиально-мезенхимальным переходом, иммуносупрессивным микроокружением, ангиогенезом и большей частотой метастазирования [8, 9].

В настоящее время появляется все больше данных, указывающих на необходимость отнесения STAS к особому варианту опухолевой прогрессии. В связи с этим представляет интерес изучение пролиферативной активности в зоне STAS.

Цель исследования – изучить пролиферативную активность немелкоклеточного рака легкого при распространении опухоли по воздушным пространствам.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовался операционный материал от 88 больных немелкоклеточным раком легкого T13N01M0, стадии IA–IIIA, прооперированных в объеме пульмонэктомии или лобэктомии в торакоабдоминальном отделении НИИ онкологии Томского НИМЦ. Распространенность заболевания определялась согласно международной классификации по системе TNM (8-е издание, 2017 г.). Гистологический тип опухоли устанавливался на основании классификации Всемирной организации здравоохранения (5-е издание, 2021 г.). В исследование включали только случаи с инвазивной немучинозной аденокарциномой или с плоскоклеточной карциномой с центральной локализацией процесса.

Оценивался операционный материал с изучением первичного опухолевого узла с прилежащей тканью легкого и все удаленные лимфатические узлы.

Материал фиксировался в 10–12%-м растворе нейтрального формалина. Проводка материала осуществлялась с помощью автомата для гистологической проводки (Leica, Германия).

Характеристика основных параметров исследуемых групп больных представлена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп больных немелкоклеточного рака легкого			
Показатель	Аденокарцинома, n = 39	Плоскоклеточный рак, n = 49	p
Возраст, лет Me [Q ₁ ; Q ₃]	60,0 [56,0; 64,0]	60,0 [53,0; 65,0]	0,821
Пол, n (%)			
Мужчины	28 (72%)	46 (94%)	0,005
Женщины	11 (28%)	3 (6%)	
Характеристика первичного опухолевого узла, n (%)			
T1	20 (51%)	8 (16%)	0,002
T2	10 (26%)	24 (49%)	
T3	9 (23%)	17 (35%)	
Характеристика лимфогенных метастазов, n (%)			
N0	22 (56%)	27 (55%)	0,902
N1	17 (44%)	22 (45%)	
Стадия, n (%)			
IA (T1cN0M0)	13 (33%)	6 (13%)	0,093
IB (T2aN0M0)	5 (13%)	9 (18%)	
IIB (T1cN1M0, T2aN1M0, T3N0M0)	16 (41%)	29 (59%)	
IIIA (T3N1M0)	5 (13%)	5 (%)	
Степень злокачественности, n (%)			
Grade 1	11 (28%)	2 (4%)	0,005
Grade 2	17 (44%)	33 (67%)	
Grade 3	11 (28%)	14 (29%)	
STAS, n (%)			
Нет	26 (67%)	31 (63%)	0,740
Есть	13 (33%)	18 (37%)	
Вид STAS, n (%)			
Ограниченный	4 (31%)	12 (67%)	0,048
Обширный	9 (69%)	6 (33%)	

Изготовление гистологических препаратов выполнялось по стандартной методике с использованием ротационного микротомы HM300 (Thermo Fisher Scientific, США) и водяной бани для расплавления срезов Leica HI1210 (Leica, Германия). Препараты окрашивали гематоксилином и эозином с использованием автомата для окрашивания (Shandon Varistain Gemini, США). Гистологическое исследование выполнялось с помощью светового микроскопа Axio Scope A1 (Carl Zeiss, Германия). Оценивали степень дифференцировки опухоли: Grade 1 – высокая; Grade 2 – умеренная; Grade 3 – низкая.

В ткани легкого, прилежащей к основному опухолевому узлу, определяли наличие фрагментов опухоли

ли и отдельных опухолевых клеток. В случаях с их обнаружением констатировали наличие STAS. Устанавливали вид распространения: при распространении на расстоянии, равном 1000 мкм и менее, – ограниченное, при распространении на расстоянии более 1 000 мкм – обширное.

Иммуногистохимическое исследование проводилось с использованием антител к Ki67 (клон SP6, Cell Marque) (рис. 1, 2). Оценка экспрессии Ki67 осуществлялась в оцифрованных методом полного сканирования срезах с применением автоматизированной системы Panoramic MIDI с программным обеспечением SlideViver V2.8. и многомодульной платформы QuantCenter (3D HISTECH, Венгрия). Подсчитывалось количество (%) опухолевых клеток с позитивной ядерной экспрессией Ki67 в опухолевой ткани в целом и отдельно в зоне STAS (рис. 1–4).

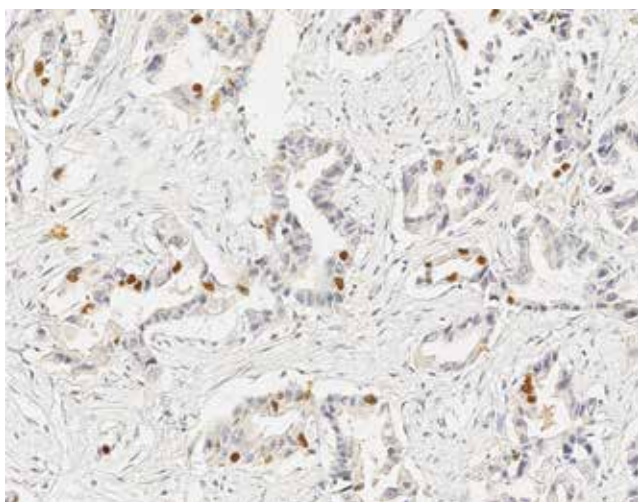


Рис. 1. Позитивная экспрессия Ki67 в аденокарциноме легкого: иммуногистохимическое исследование с применением антител к Ki67 (клон SP6, Cell Marque), $\times 400$

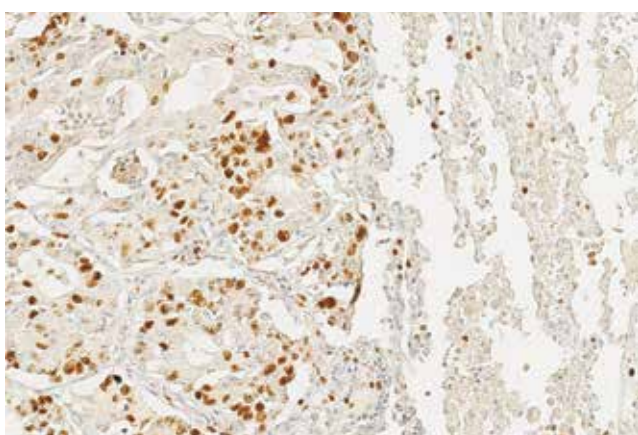


Рис. 2. Позитивная экспрессия Ki67 в аденокарциноме легкого в зоне распространения опухоли по воздушным пространствам: иммуногистохимическое исследование с применением антител к Ki67 (клон SP6, Cell Marque), $\times 400$

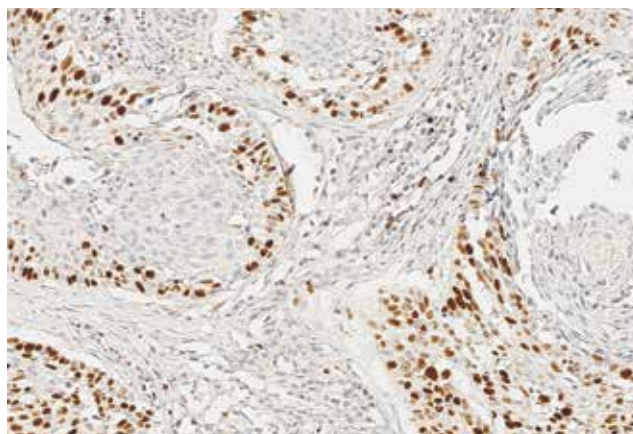


Рис. 3. Позитивная экспрессия Ki67 в плоскоклеточной карциноме легкого: иммуногистохимическое исследование с применением антител к Ki67 (клон SP6, Cell Marque), $\times 400$

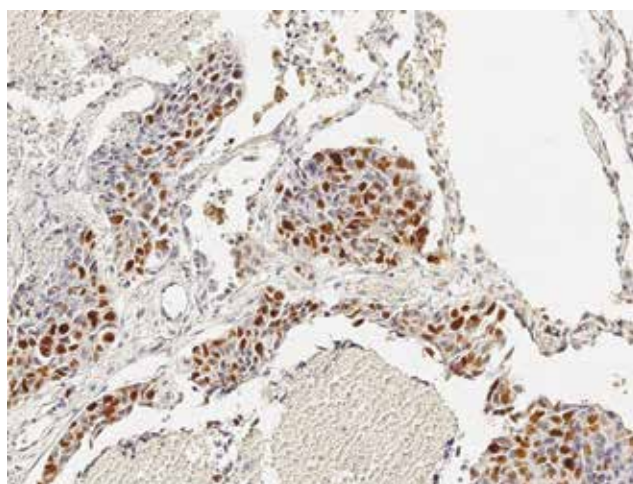


Рис. 4. Позитивная экспрессия Ki67 в плоскоклеточной карциноме легкого в зоне распространения опухоли по воздушным пространствам: иммуногистохимическое исследование с применением антител к Ki67 (клон SP6, Cell Marque), $\times 400$

Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета программ Statistica 10.0. Критерий Шапиро – Уилка применялся для проверки нормальности распределения. В связи с ненормальным распределением изучаемых переменных проверка значимости различий медиан между двумя независимыми выборками осуществлялась с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Для трех и более независимых выборок использовался тест Краскела – Уоллиса. Для сравнения качественных данных использовался критерий Пирсона χ^2 . Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me [Q_1; Q_3]$; качественные – в виде абсолютных и относительных чисел n (%). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При исследовании пролиферативной активности немелкоклеточного рака легкого оказалось, что в группе больных как с аденокарциномой, так и с плоскоклеточным раком доля экспрессии Ki67 в опухоли была выше в случаях со STAS в сравнении со случаями, когда STAS не было (табл. 2).

Таблица 2

Проллиферативная активность первичной опухоли в группах больных с аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого с учетом STAS, Me [Q ₁ ; Q ₃], %			
Показатель	Ki67		p
	STAS нет, n = 26	STAS есть, n = 13	
Аденокарцинома	20,5 [8,0; 30,3] (n = 26)	65,5 [54,5; 75,9] (n = 13)	0,001
Плоскоклеточный рак	37,6 [8,2; 51,5] (n = 31)	71,3 [62,6; 82,6] (n = 18)	0,001

Представляло интерес исследование пролиферативной активности первичной опухоли с учетом STAS и основных клиничко-морфологических параметров в группах больных с аденокарциномой или с плоскоклеточным раком легкого. В группе больных с аденокарциномой при отсутствии STAS доля экспрессии (%) Ki67 была выше в случаях с T2 и T3 в сравнении со случаями с T1. При наличии STAS подобная закономерность исчезала за счет крайне высокой пролиферативной активности при T1.

Как в случаях с N0, так и в случаях с N1 пролиферативная активность была выше в ткани опухоли с наличием STAS. Подобного рода закономерность наблюдалась и в отношении степени дифференцировки аденокарциномы. Что касается стадии процесса, то при отсутствии STAS пролиферативная активность выше при IIIA, чем при IA или IIB. При наличии STAS такая связь отсутствовала из-за высокой пролиферативной активности в случаях со стадией IA заболевания (табл. 3).

Таблица 3

Проллиферативная активность первичной опухоли с учетом STAS и основных клиничко-морфологических параметров в группе больных с аденокарциномой легкого, Me [Q ₁ ; Q ₃], %			
Показатель	Ki67		p
	STAS нет, n = 26	STAS есть, n = 13	
Характеристика первичного опухолевого узла, %			
T1	10,2 [6,3; 21,9]	73,5 [54,5; 75,9]	0,001
T2	26,7 [10,8; 32,7]	41,1 [17,8; 79,8]	0,254
T3	27,6 [19,1; 50,7]	60,8 [58,5; 77,2]	0,156
p	0,019	0,697	–
Характеристика лимфогенных метастазов, %			
N0	20,5 [10,8; 31,5]	53,9 [34,9; 73,5]	0,006
N1	16,6 [6,4; 26,7]	75,9 [58,5; 79,8]	0,005
p	0,693	0,074	–

Окончание табл. 3

Показатель	Ki67		p
	STAS нет, n = 26	STAS есть, n = 13	
Стадия, %			
IA (T1cN0M0)	11,9 [8,0; 22,0]	73,5 [34,9; 74,8]	0,014
IВ (T2aN0M0)	32,7 [30,3; 39,6]	32,4 [17,8]	1,000
IIB (T1cN1M0, T2aN1M0, T3N0M0)	11,6 [6,4; 26,3]	70,7 [60,8; 79,8]	0,001
IIIA (T3N1M0)	50,7 [22,4; 92,9]	67,9 [58,5; 77,2]	0,773
p	0,019	0,202	–
Степень злокачественности, %			
Grade 1	22,8 [12,4; 32,7]	76,6 [75,9; 77,2]	0,045
Grade 2	10,9 [6,6; 26,5]	73,5 [65,5; 74,8]	0,002
Grade 3	19,1 [12,4; 22,4]	56,5 [34,9; 60,8]	0,171
p	0,365	0,206	–

В группе больных с плоскоклеточным раком легкого пролиферативная активность первичной опухоли была выше в случаях с наличием STAS в сравнении с наблюдениями, когда STAS не было, независимо от значения T, N, стадии заболевания и степени дифференцировки плоскоклеточного рака (табл. 4).

Таблица 4

Проллиферативная активность первичной опухоли с учетом STAS и основных клиничко-морфологических параметров в группе больных с плоскоклеточным раком легкого, Me [Q ₁ ; Q ₃], %			
Показатель	Ki67		p
	STAS нет, n = 31	STAS есть, n = 18	
Характеристика первичного опухолевого узла, %			
T1	28,5 [24,8; 43,8]	66,4 [60,0; 72,8]	0,067
T2	26,9 [7,6; 54,8]	76,5 [63,0; 82,9]	0,001
T3	43,5 [14,6; 53,8]	62,6 [62,3; 73,5]	0,031
p	0,704	0,448	–
Характеристика лимфогенных метастазов, %			
N0	26,9 [7,6; 44,4]	62,5 [59,7; 69,7]	0,011
N1	41,9 [23,4; 56,0]	76,6 [65,6; 86,2]	0,001
p	0,254	0,028	–
Стадия, %			
IA (T1cN0M0)	28,5 [24,8; 43,8]	–	–
IВ (T2aN0M0)	11,3 [4,7; 26,9]	69,7 [33,8; 76,5]	1,000
IIB (T1cN1M0, T2aN1M0, T3N0M0)	42,8 [10,4; 61,9]	68,2 [62,6; 82,6]	0,004
IIIA (T3N1M0)	43,8 [23,4; 56,0]	84,4 [73,5; 95,2]	0,149
p	0,338	0,319	–
Степень злокачественности, %			
Grade 1	3,1 [3,1; 3,1]	69,7 [69,7; 69,7]	1,000
Grade 2	41,3 [13,9; 51,5]	68,2 [62,3; 79,7]	0,007
Grade 3	20,5 [9,6; 47,5]	74,7 [62,6; 82,9]	0,028
p	0,182	0,822	–

Представляла интерес оценка пролиферативной активности немелкоклеточного рака легкого непосредственно в зоне STAS и опухоли в целом. В STAS доля экспрессии Ki67 (%) была выше в сравнении с пролиферативной активностью опухоли в целом (табл. 5).

Таблица 5

Прролиферативная активность немелкоклеточного рака легкого в случаях с распространением по воздушным пространствам и в опухоли в целом, Me [Q ₁ ; Q ₃], %	
Локализация	Ki67
В опухоли в целом, n = 31	69,7 [60,0; 79,7]
В зоне STAS, n = 31	79,6 [71,5; 87,5]
p	0,007

Сравнение пролиферативной активности опухоли в зоне STAS с пролиферативной активностью в ткани новообразования в целом с учетом гистотипа немелкоклеточного рака легкого, представленного аденокарциномой или плоскоклеточным раком, продемонстрировало различия на уровне выраженной тенденции (табл. 6).

Таблица 6

Прролиферативная активность опухоли в случаях с ее распространением по воздушным пространствам и в опухоли в целом с учетом гистотипа немелкоклеточного рака легкого, Me [Q ₁ ; Q ₃], %		
Локализация	Ki67	
	Аденокарцинома, n = 13	Плоскоклеточный рак, n = 18
В опухоли в целом	65,5 [54,5; 75,9]	71,3 [62,6; 82,6]
В зоне STAS	79,6 [65,2; 84,5]	79,9 [72,5; 88,5]
p	0,059	0,054

Изучение в группе больных с аденокарциномой легкого пролиферативной активности в зоне STAS и в опухоли в целом с учетом основных клинико-морфологических параметров не выявило статистической значимости различий в проценте экспрессии Ki67 (табл. 7).

Таблица 7

Прролиферативная активность в зоне STAS и в опухоли в целом с учетом основных клинико-морфологических параметров у больных с аденокарциномой легкого, Me [Q ₁ ; Q ₃], %			
Показатель	Ki67		p
	В зоне STAS, n = 13	В опухоли в целом, n = 13	
Характеристика первичного опухолевого узла, %			
T1	81,6 [73,2; 84,5]	73,5 [54,5; 75,9]	0,193
T2	65,2 [56,4; 87,5]	47,1 [17,8; 79,8]	0,347
T3	73,5 [62,3; 86,5]	60,8 [58,5; 77,2]	0,400
p	0,831	0,697	–
Характеристика лимфогенных метастазов, %			
N0	69,4 [56,4; 81,6]	53,9 [34,9; 73,5]	0,123

Окончание табл. 7

Показатель	Ki67		p
	В зоне STAS, n = 13	В опухоли в целом, n = 13	
N1	84,5 [73,2; 87,5]	75,9 [58,5; 79,8]	0,177
p	0,100	0,074	–
Стадия, %			
IA (T1cN0M0)	81,6 [54,8; 83,5]	73,5 [34,9; 74,8]	0,488
IB (T2aN0M0)	60,8 [56,4; 65,2]	32,5 [17,8; 47,1]	0,205
IIВ (T1cN1M0, T2aN1M0, T3N0M0)	82,1 [73,5; 87,5]	70,7 [60,8; 79,8]	0,142
IIIA (T3N1M0)	74,4 [62,3; 86,5]	67,9 [58,5; 77,2]	0,710
p	0,303	0,202	–
Степень злокачественности, %			
Grade 1	85,5 [84,5; 86,5]	76,6 [75,9; 77,2]	0,017
Grade 2	81,6 [73,2; 83,5]	73,5 [65,5; 74,8]	0,188
Grade 3	67,9 [56,4; 79,6]	56,5 [34,9; 60,8]	0,190
p	0,243	0,206	–

Также не обнаружено статистически значимых различий в экспрессии Ki67 в зоне STAS и в опухоли в целом с учетом основных клинико-морфологических параметров в группе больных с плоскоклеточным раком легкого (табл. 8).

Таблица 8

Прролиферативная активность в зоне STAS и в опухоли в целом с учетом основных клинико-морфологических параметров у больных с плоскоклеточным раком легкого, Me [Q ₁ ; Q ₃], %			
Показатель	Ki67		p
	В зоне STAS, n = 13	В опухоли в целом, n = 13	
Характеристика первичного опухолевого узла, %			
T1	79,9 [78,5; 81,3]	66,4 [60,0; 72,8]	0,175
T2	87,5 [72,5; 91,3]	76,5 [63,0; 82,9]	0,201
T3	76,5 [71,5; 86,5]	62,6 [62,3; 73,5]	0,378
p	0,831	0,697	–
Характеристика лимфогенных метастазов, %			
N0	72,0 [62,5; 76,5]	62,5 [59,7; 69,7]	0,191
N1	87,0 [76,9; 91,4]	76,6 [65,6; 86,2]	0,081
p	0,100	0,074	–
Стадия, %			
IA (T1cN0M0)	–	–	–
IB (T2aN0M0)	72,5 [56,5; 87,6]	69,7 [33,8; 76,5]	0,488
IIВ (T1cN1M0, T2aN1M0, T3N0M0)	78,5 [72,5; 88,5]	68,2 [62,6; 82,6]	0,073
IIIA (T3N1M0)	92,5 [86,5; 98,5]	84,4 [73,5; 95,2]	0,578
p	0,303	0,202	–
Степень злокачественности, (%)			
Grade 1	72,5 [72,5; 72,5]	69,7 [69,7; 69,7]	–
Grade 2	76,5 [71,2; 87,5]	68,2 [62,3; 79,7]	0,208
Grade 3	84,5 [72,5; 91,5]	74,7 [62,6; 82,9]	0,167
p	0,243	0,089	–

Определение экспрессии Ki67 в ткани немелкоклеточного рака легкого в группах больных с разным видом STAS показало, что, если в опухоли в целом

пролиферативная активность не различалась, то в зоне STAS в случаях с обширным распространением она была более высокой в сравнении со случаями с ограниченным вариантом STAS (табл. 9).

Таблица 9

Прролиферативная активность немелкоклеточного рака легкого в опухоли в целом и в зоне STAS при разных видах распространения, Me [Q ₁ ; Q ₃], %			
Локализация	Ki67		P
	Ограниченный STAS, n = 16	Обширный STAS, n = 15	
В опухоли в целом	62,8 [59,9; 71,6]	75,9 [62,7; 79,8]	0,123
В зоне STAS	73,4 [66,9; 82,5]	84,5 [79,6; 87,6]	0,049

Уровень статистической значимости различий пролиферативной активности в опухоли в целом и в зоне STAS при разных видах распространения в случаях с аденокарциномой и с плоскоклеточным раком не обнаружен.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что STAS, как одна из форм инвазивного роста карцином легкого, ассоциировано с более высокой пролиферативной активностью в первичной опухоли при аденокарциноме и плоскоклеточном раке легкого. Причем опухолевые клетки при наличии STAS характеризуются высокой пролиферативной активностью при стадии IA заболевания. Отчетливее это проявляется при аденокарциноме. При отсутствии STAS пролиферативная активность увеличивается от стадии IA к IIIA. Это может быть обусловлено отбором во времени более агрессивных клонов опухолевых клеток. В противоположность этому высокая пролиферативная активность опухолевых клеток уже при IA стадии может быть обусловлена появлением таких клонов на начальных этапах канцерогенеза.

Впервые показано, что пролиферативная активность немелкоклеточного рака легкого в зоне STAS выше в сравнении с пролиферативной активностью опухоли в целом, причем более высокая пролиферативная активность в STAS наблюдается в случаях с обширным распространением в сравнении со случаями с ограниченным вариантом распространения. Более высокая пролиферативная активность как в опухоли, так в зоне STAS характерна уже на ранних этапах развития карцином.

Этот феномен свидетельствует, что в основе STAS лежит активный рост опухоли в воздушных пространствах. Это подтверждается еще и тем, что при большей степени STAS пролиферативная активность в ткани новообразования выше, чем при огра-

ниченном STAS. Полученные результаты являются веским аргументом в пользу того, что STAS действительно является формой инвазивного роста опухоли, а не артефактом. Данные о сопряженности STAS с пролиферативной активностью имеют фундаментальную значимость.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты дополняют сведения о механизмах STAS как формы инвазивного роста и одного из вариантов опухолевой прогрессии, характерного для рака легкого.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Han Y.B., Kim H., Mino-Kenudson M., Cho S., Kwon H.J., Lee K.R. et al. Tumor spread through air spaces (STAS): prognostic significance of grading in non-small cell lung cancer. *Mod. Pathol.* 2021;34(3):549–561. DOI: 10.1038/s41379-020-00709-2.
- Zombori T., Sejben A., Tiszlavicz L., Cserni G., Pálfoldi R., Csada E. et al. Architectural grade combined with spread through air spaces (STAS) predicts recurrence and is suitable for stratifying patients who might be eligible for lung sparing surgery for stage I adenocarcinomas. *Pathol. Oncol. Res.* 2020;26(4):2451–2458. DOI: 10.1007/s12253-020-00855-7.
- Kumbasar U. Spread through air spaces positivity and extent of resection in patients with stage I non-small cell lung cancer: A contemporary review. *Turk. Gogus Kalp. Damar. Cerrahisi Derg.* 2022;30(1):141–144. DOI: 10.5606/tgkdc.dergisi.2022.21284.
- Zombori-Tóth N., Hegedűs F., Almási S., Sejben A., Tiszlavicz L., Furák J. et al. Proposal of a grading system for squamous cell carcinoma of the lung - the prognostic importance of tumour budding, single cell invasion, and nuclear diameter. *Virchows. Arch.* 2023;483(3):393–404. DOI: 10.1007/s00428-023-03612-8.
- Zhou J., Lin H., Ni Z., Luo R., Yang D., Feng M. et al. Expression of PD-L1 through evolution phase from pre-invasive to invasive lung adenocarcinoma. *BMC Pulm. Med.* 2023;23(1):18. DOI: 10.1186/s12890-023-02310-0.
- Cao H., Zhu W., Tang H., Deng C., Fu F., Li Y. et al. Dissecting the clinicopathologic, genomic, and prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase rearrangement in resected lung adenocarcinoma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2025;169(4):1143–1152.e8. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2024.09.020.
- Hashinokuchi A., Akamine T., Toyokawa G., Matsudo K., Nagano T., Kinoshita F. et al. Impact of the distance of spread through air spaces in non-small cell lung cancer. *Interdiscip. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2024;40(1):ivae181. DOI: 10.1093/icvts/ivae181.
- Yang Y., Shao X., Li Z., Zhang L., Yang B., Jin B. et al. Prognostic heterogeneity of Ki67 in non-small cell lung cancer: A comprehensive reappraisal on immunohistochemistry and transcriptional data. *J. Cell Mol. Med.* 2024;28(14):e18521. DOI: 10.1111/jcmm.18521.
- Ye G., Wu G., Li Y., Zhang C., Qin L., Wu J. et al. Advancing presurgical non-invasive spread through air spaces prediction in clinical stage IA lung adenocarcinoma using artificial intelligence and CT signatures. *Front. Surg.* 2025;11:1511024. DOI: 10.3389/fsurg.2024.1511024.

Вклад авторов

Завьялова М.В., Миллер С.В., Перельмутер В.М. – концепция и дизайн исследования. Дурова А.А. – сбор и обработка материала. Завьялов А.В., Крахмаль Н.В., Письменный Д.С., Телегина Н.С. – написание текста статьи. Вторушин С.В. – редактирование рукописи.

Информация об авторах

Завьялова Марина Викторовна – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотрудник, отделение общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; зав. кафедрой патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, zavyalovamv@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9429-9813>

Дурова Анастасия Алексеевна – аспирант, кафедра патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, anastasia_durova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3225-2440>

Завьялов Александр Васильевич – студент, лечебный факультет, СибГМУ, г. Томск, zavyalov_alexandr@mail.ru, <http://orcid.org/0009-0009-0266-6707>

Миллер Сергей Викторович – д-р мед. наук, зав. отделением торакальной онкологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, millersv1309@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-5365-9840>

Крахмаль Надежда Валерьевна – канд. мед. наук, доцент, ст. науч. сотрудник, отделение общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; доцент, кафедра патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, krakhmal@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1909-1681>

Письменный Дмитрий Сергеевич – канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики, отделение общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; доцент, кафедра патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, pismenniy.dmitry@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8973-8439>

Телегина Надежда Семеновна – канд. мед. наук, доцент, кафедра патологической анатомии, СибГМУ, telegina.ns@ssmu.ru, г. Томск, <https://orcid.org/0000-0003-2471-8626>

Вторушин Сергей Владимирович – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; профессор кафедры патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, wtorushin@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1195-4008>

Перельмутер Владимир Михайлович – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник, отделение общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, pvm@ngs.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7633-9620>

(✉) Письменный Дмитрий Сергеевич, pismenniy.dmitry@yandex.ru

Поступила в редакцию 09.06.2025;
одобрена после рецензирования 20.08.2025;
принята к публикации 04.09.2025